

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-329602

(43) 公開日 平成9年(1997)12月22日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N 33/531			G 0 1 N 33/531	A
B 0 3 C 1/00			B 0 3 C 1/00	A
			5/00	Z
G 0 1 N 1/00	1 0 1		G 0 1 N 1/00	1 0 1 F
33/544			33/544	
審査請求 未請求 請求項の数26 O L (全 16 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平8-147574

(22) 出願日 平成8年(1996)6月10日

(71) 出願人 592030735

岡見 吉郎

東京都大田区田園調布4-18-14

(71) 出願人 591081697

プレシジョン・システム・サイエンス株式  
会社

東京都稲城市矢野口1843番地1

(72) 発明者 岡見 吉郎

東京都大田区田園調布4-18-14

(72) 発明者 田島 秀二

東京都稲城市矢野口1843番地1 プレシジ  
ョン・システム・サイエンス株式会社内

(74) 代理人 弁理士 土橋 皓

(54) 【発明の名称】 微小物質保持担体、その懸濁系、微小物質操作装置及  
制御方法

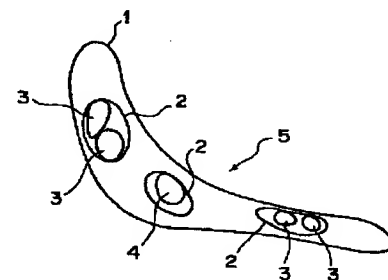
び微小物質位置

(57) 【要約】

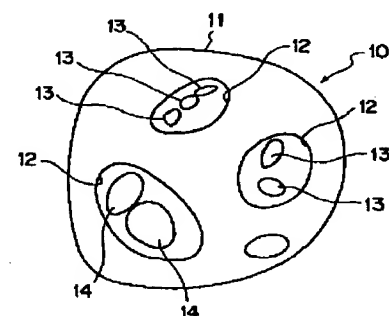
【課題】微小物質保持担体、その懸濁系、微小物質操作装置及び微小物質位置制御方法に関し、多様な目的物質の検査等を効率良く、安価に、容易に、且つ高い精度で信頼性良く行うことを目的とする。

【解決手段】遠隔作用によって位置操作可能な遠隔作用体と、検査等の目的となる目的物質を含む微小物質とを表面に保持した担体であって、保持された遠隔作用体への遠隔操作によって位置制御されるように構成する。

(a)



(b)



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 遠隔作用によって位置操作可能な遠隔作用体と、検査等の目的となる目的物質を含む微小物質とを表面に保持した担体であって、保持された遠隔作用体への遠隔操作によって位置制御されることを特徴とする微小物質保持担体。

【請求項2】 前記担体は、表面に有する多数の穴、間隙若しくは凹凸による付着、表面自体による吸着、接着、コーティングがされた所定反応物質による反応、又はこれらの組み合わせにより、遠隔作用体及び微小物質を保持したものであることを特徴とする請求項1記載の微小物質保持担体。

【請求項3】 前記担体は、高分子物質等の有機物質、セラミックス、金属等の無機物質、又は生体で形成されたものであることを特徴とする請求項1又は請求項2記載の微小物質保持担体。

【請求項4】 前記担体は、セルロース等の繊維物質で形成されたものであることを特徴とする請求項1～請求項3のいずれかに記載された微小物質保持担体。

【請求項5】 前記微小物質は、前記目的物質又は前記遠隔作用体を前記担体に保持させるために介在する1又は2以上の介在物質を含むものであることを特徴とする請求項1～請求項4のいずれかに記載された微小物質保持担体。

【請求項6】 前記微小物質は、識別物質等の補助物質を含むものであることを特徴とする請求項1～請求項5のいずれかに記載された微小物質保持担体。

【請求項7】 前記遠隔作用体は、磁性体で形成されたものであることを特徴とする請求項1～請求項6記載のいずれかに記載された微小物質保持担体。

【請求項8】 前記遠隔作用体は、荷電体又は当該遠隔作用体の周りにある懸濁系と異なる誘電率をもつ物質で形成されたものであることを特徴とする請求項1～請求項6のいずれかに記載された微小物質保持担体。

【請求項9】 前記遠隔作用体は、走光性又は走磁性等の走性をもつ微生物であることを特徴とする請求項1～請求項6のいずれかに記載された微小物質保持担体。

【請求項10】 前記遠隔作用体は、温度又は圧力に応じて体積が変化する体積変動粒子であることを特徴とする請求項1～請求項6のいずれかに記載された微小物質保持担体。

【請求項11】 前記遠隔作用体は、透明物質又は不透明物質で形成されたものであることを特徴とする請求項1～請求項6のいずれかに記載された微小物質保持担体。

【請求項12】 前記遠隔作用体は磁性体粒子であり、前記担体はセルロースで形成されたものであることを特徴とする請求項1に記載された微小物質保持担体。

【請求項13】 請求項1～請求項12のいずれかに記載された遠隔作用体、微小物質及び担体が液体、気体又

は固体に懸濁したものであることを特徴とする微小物質保持担体の懸濁系。

【請求項14】 前記懸濁系において、担体は間隙又は穴を多数をもつ滅菌されたセルロース・キャリアであり、遠隔作用体は滅菌された磁性体粒子であり、微小物質は検査の目的となる細菌及び識別物質となる滅菌した還元性酵素であり、前記液体は滅菌された液体培地であることを特徴とする請求項13記載の微小物質保持担体の懸濁系。

10 【請求項15】 前記懸濁系において、担体はセルロース・キャリアに間隙又は穴を多数もつものであり、前記遠隔作用体は、磁性微粒子であり、微小物質は抗生物質、若しくは、抗ガン物質であって、前記担体と、前記微小物質が懸濁されていることを特徴とする請求項13記載の微小物質保持担体の懸濁系。

【請求項16】 濾過分離困難な微小物質の濾過助剤として前記遠隔作用体及び担体を懸濁させたものであることを特徴とする請求項13記載の微小物質保持担体の懸濁系。

20 【請求項17】 請求項13～請求項16のいずれかに記載された懸濁系を収容する容器又は請求項13～請求項16のいずれかに記載された懸濁系を通過させる通路と、

前記容器又は通路内にある前記遠隔作用体に遠隔操作を行う、当該容器又は通路外に設けた遠隔操作手段とを有するものであることを特徴とする微小物質操作装置。

30 【請求項18】 前記遠隔操作手段は、磁性体である遠隔作用体に対しては磁場を発生する永久磁石又はソレノイド等の磁場源であることを特徴とする請求項17記載の微小物質操作装置。

【請求項19】 前記遠隔操作手段は、荷電体若しくは誘電体である遠隔作用体に対しては電場を発生する交流若しくは直流電圧が印加される1又は2以上の電極、又は、体積変動粒子である遠隔作用体に対しては温度の調節可能な熱源若しくは圧力調節手段であることを特徴とする請求項17記載の微小物質操作装置。

40 【請求項20】 前記遠隔操作手段は、走光性のある微生物、透明物質又は不透明物質である前記遠隔作用体に対しては、レーザー光、赤外線等の光源であることを特徴とする請求項17記載の微小物質操作装置。

【請求項21】 複数種類の遠隔操作手段を設けたものであることを特徴とする請求項17記載の微小物質操作装置。

【請求項22】 遠隔作用によって位置操作可能な遠隔作用体と、検査等の目的となる目的物質を含む微小物質と、遠隔作用体及び微小物質を保持可能な担体とを所定順序で液体、気体または固体に投入し、当該懸濁系を攪拌し、

50 前記遠隔作用体に対し遠隔作用を及ぼすことにより、前記微小物質及び遠隔作用体を表面で保持した微小物質保

持担体の位置制御を行うことを特徴とする微小物質位置制御方法。

【請求項23】 前記遠隔作用体、微小物質及び担体は、請求項2～請求項12のいずれかに記載されたものであることを特徴とする請求項22記載の微小物質位置制御方法。

【請求項24】 滅菌した液体培地に、滅菌した還元性酵素と、検査等の目的となる細菌又はウィルス等の微生物と、滅菌したセルロース・キャリアとを投入し、磁性体粒子を投入し、当該懸濁液を攪拌し、当該懸濁液に磁場を及ぼし又は除去することによって前記細菌の位置制御を行うことを特徴とする請求項22記載の微小物質の位置制御方法。

【請求項25】 水溶液中に、セルロース・キャリアに間隙又は穴を多数設けたもの、磁性体粒子、及び、抗生物質若しくは抗ガン物質等の微小物質を投入し、当該懸濁液を攪拌し、当該懸濁液に対し、磁場を及ぼし又は除去することにより、前記担体に磁性体粒子及び微小物質を保持した微小物質保持担体を位置制御することを特徴とする請求項22記載の微小物質の位置制御方法。

【請求項26】 濾過分離困難な微小物質と、遠隔作用体と、担体とを液体に投入し、当該懸濁液を攪拌し、当該懸濁液に対し、磁場を及ぼし又は除去することによって、前記遠隔作用体及び担体を濾過助剤として用いたことを特徴とする請求項22記載の微小物質の位置制御方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、液体中、気体中又は固体中に懸濁する微小物質、例えば、医薬品等の有用物質やDNA等の遺伝子物質及び抗体等の免疫物質等の微小物質を移動させたり、捕獲したりして、微小物質の定量、分離、分注、清澄、濃縮、希釈等の作業や、微小物質の観察、抽出、回収、単離作業等を行うための微小物質保持担体、その懸濁系、微小物質操作装置、及び微小物質の位置制御方法に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、医療、薬品、化学、生理衛生、保健、生物、食品又は材料等の種々の分野で、検査、測定、反応、抽出、又は観察等を行うために、その検査等の目的となる対象物質を分離して純粋なものを捕集するというような位置操作を加える必要があった。例えば、医療の分野で説明すると、抗原-抗体反応を利用した酵素免疫測定法（EIA法）や、イムノアッセイの標識化合物として化学発光性化合物で標識する狭義の化学発光法（CLIA）や酵素活性を化学発光性化合物を検出系に用いて高感度に検出する化学発光酵素法（CLEI

A）等の化学発光法（CL法）等の各検査法がある。各検査法では、例えば、磁性体粒子の表面に抗原は抗体をコーティングした磁性体粒子法や、ラテックスの表面に抗原や抗体をコーティングしたラテックス法、球状のビーズ（非磁性体）の表面に抗原や抗体をコーティングしたビーズ法、或いはセル内壁面に抗原や抗体をコーティングしたいわゆるチューブコーティング法等が公知である。そのうち、抗原-抗体の捕獲効率や製造コスト及びランニングコスト等を考えた場合には、磁性体粒子を利用したものが圧倒的に有利である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】ところで、磁性体粒子自体に微小物質を保持させるようにする場合、磁性体の大きさが小さいと、体積に対する表面積の比が増えるので、同じ体積量又は重量の磁性体粒子を用いた場合には、微小物質を捕らえやすくなるが、磁性体粒子1個あたりの磁性量が絶対的に少ないので磁場による影響力を減少させて着磁性が弱くなって、磁場の制御が難しくなるという問題があった。また、磁性体粒子の体積を大きくすると、磁場による影響力は増大し、着磁性は良くなり磁場による制御が容易であるが、体積に対する表面積の比が減少するので、磁性体粒子の体積が小さい場合に比較して、同じ体積量又は重量の磁性体粒子を用いた場合には、微小物質を捕らえにくくなり、捕獲効率が悪くなるという問題があった。さらに、磁性体粒子に物質を捕獲させるには、コーティング等の加工が必須であり、特に、磁性体粒子自体の表面を任意に加工して、捕獲効率を高めることは、技術的、コスト的に難しいという問題があった。

【0004】そこで、本発明は、第1には、改良された微小物質保持担体、その懸濁系、微小物質操作装置及び微小物質の位置制御方法を提供することである。第2には、種々の多様な目的物質を、検査等の対象とすることができる汎用性の高い微小物質保持担体、その懸濁系、微小物質操作装置及び微小物質の位置制御方法を提供することである。第3には、目的物質を捕獲するため非常に特殊な物質や表面をもった磁性体粒子に頼るのではなく、遠隔作用能力はないが、目的物質の捕獲性に優れ又は加工のしやすい安価な担体と、遠隔作用能力に優れた制御性の良い遠隔作用体とを合体させることで、磁性体粒子自体の加工の必要がない、安価で、遠隔操作しやすく、かつ、捕獲能力の高い、効率良く処理を行うことができる扱いやすい微小物質保持担体、その懸濁系、微小物質操作装置及び微小物質の位置制御方法を提供することである。

【0005】第4には、確実に遠隔操作を行うことによって、種々の動作を可能にし、精密で複雑な制御を可能とする微小物質保持担体、その懸濁系、微小物質操作装置及び微小物質の位置制御方法を提供することである。第5には、化学的に安定で、生物等の検査用等の目的物

質に悪影響のない、信頼性のある微小物質保持担体、その懸濁系、微小物質操作装置及び微小物質の位置制御方法を提供することである。

【0006】第6には、磁性体粒子等の遠隔作用体と目的物質とを容易に分離して、目的物質のみの純粋な捕集、回収や、濃度の変更等を可能にする微小物質保持担体、その懸濁系、微小物質操作装置及び微小物質の位置制御方法を提供することである。

【0007】第7には、複数の懸濁系を扱う場合に各系が混入し合わないで、均一な状態を確立できるとともに、医療品等の有用物質（抗生物質等）を汚染することなく目的場所に移動運搬することができる微小物質保持担体、その懸濁系、微小物質操作装置及び微小物質の位置制御方法を提供することである。第8には、有用物質の検定解析、遺伝子物質（DNA等）の抽出解析、免疫物質（抗体）等の検出解析の簡易迅速処理に有効に利用でき、臨床検査等の自動化に寄与する微小物質保持担体、その懸濁系、微小物質操作装置及び微小物質の位置制御方法を提供することである。

【0008】第9には、担体を吸着濾過助剤として用い、磁場配向を利用して担体の密度を調節することによって、めずまり等を選び吸着濾過能率を向上する微小物質保持担体、その懸濁系、微小物質操作装置及び微小物質の位置制御方法を提供することである。第10には、多段化学反応を逐一反応容器間で目的物質を移動して行わせる場合の安全簡易自動移動（コンタミなし）ができる微小物質保持担体、その懸濁系、微小物質操作装置及び微小物質の位置制御方法を提供することである。

【0009】第11には、生物活性物質（抗生物質等）や検定菌（抗生物質検定菌：大腸菌等）を担体に吸着保持や保持培養を行って簡易迅速検定ができるので抗生物質の有効濃度の簡易迅速自動検定ができる微小物質保持担体、その懸濁系、微小物質操作装置及び微小物質の位置制御方法を提供することである。第12には、物質（鉄粉、塵埃、環境汚染物質、食品汚染物質、添加物質）や微生物、動植物細胞の培養、回収、濃縮、解析ができる微小物質保持担体、その懸濁系、微小物質操作装置及び微小物質の位置制御方法を提供することである。

【0010】

【課題を解決するための手段】以上の技術的課題を解決するために、第一の発明は、遠隔作用によって位置操作可能な遠隔作用体と、検査等の目的となる目的物質を含む微小物質とを表面に保持した担体であって、保持された遠隔作用体への遠隔操作によって位置制御されるものである。

【0011】ここで、「微小物質」とは、検査、試験、増殖又は抽出等の目的となる目的物質を含み、必ずしも目的物質のみに限られず識別物質や介在物質等のその他の物質も含み得る。また、目的物質の他、介在物質又はその他の物質も各々必ずしも一種類に限られない。微小

物質は、粉体、微粉体、粒子等で必ずしも大きさに制限はないが、例えば、約0.1  $\mu\text{m}$ ～1 mm程度のものである。さらに、微小物質は、細菌やウィルス等の微生物、即ち生体物質も含まれる。

【0012】「遠隔作用体」は、磁場、電場、光、温度勾配、及び、圧力勾配、音波等の遠隔作用による力を受けて移動等の位置制御されるものをいう。例えば、磁場に対しては磁性体粒子、電場に対しては荷電粒子や誘電体物質、光や温度場に対しては、例えば、光又は熱を受けて熱せられ、体積を膨張させて浮力により上昇可能な気泡をもつ粒子や吸熱素子、超音波や圧力波によって振動して移動させるもの等がある。遠隔作用体は必ずしも1種類に限られず、又、磁性体であって電荷を帯びているように遠隔作用体自体が種々の遠隔作用を受ける場合をも含む。また、遠隔作用体も、微生物等であっても良い。

【0013】「担体」は、前記遠隔作用体及び微小物質を表面で保持可能であって、その保持は、付着、吸着、接着若しくはコーティング物質による反応等によって実現される。遠隔作用体、及び、担体の大きさは必ずしも定まったものではないが、前述した微小粒子の場合と同様に、例えば、約0.1  $\mu\text{m}$ （100 nm）～約1000  $\mu\text{m}$ （10<sup>6</sup> nm=1 mm）である。「位置制御」には、移動のみならず、捕集、振動、回転、捕獲、速度、分離、懸濁、洗浄等の制御も含む。本発明によると、磁性体粒子等の遠隔作用体及び微小物質を担体に保持させることによって、遠隔作用性と捕獲性の両方を満足させることができるので、検査等の効率を上げ、且つ安価に手間をかけずに行うことができる。

【0014】第二の発明は、第一の発明において、前記担体は、表面に有する多数の穴、間隙若しくは凹凸による付着、表面自体による吸着、接着、コーティングされた所定反応物質による反応、又はこれらの組み合わせにより、遠隔作用体及び微小物質を保持したものである。ここで、「穴、間隙」には、表面上の窪みのみならず、担体を貫通する穴、間隙も含む。また、「穴、間隙、凹凸」やコーティング等は必ずしも、担体に設けられる必要はなく、付着、吸着、接着や反応が行われるのは、担体の表面に限られず、微小物質又は遠隔作用体の表面であっても良い。例えば、比較的大きな遠隔作用体に設けられた穴に比較的小さい担体が保持され、当該担体を介して微小物質が保持されるようなものであっても良い。「付着」とは、摩擦等の主として力学的な力によって、保持することをいい、例えば、前記穴等に挿着又は嵌挿等によって保持する場合を含む。付着によって、微小物質等を捕らえることを可能にするには、主として微小物質の大きさ、遠隔作用体の能力や大きさ、穴や間隙、凹凸の大きさによって相性が定まる。

【0015】「吸着」とは、本来、気相又は液相中の物質が、その相と接触する他の相との界面において、相の

10

20

30

40

50

内部と異なる濃度で平衡に達する現象をいい、物理吸着と化学吸着とを含むが、ここでは、さらに広義に用いて、種々の反応や電磁気力によって物が付く場合をいう。反応や電磁気力によって物が付く場合には、直接的に、静電気力（クーロン力）、磁気力によって付く場合の他に、ファン・デル・ワールス力のような分子間力による場合、水素結合による場合、イオン結合による場合、共有結合による場合等の種々の態様がある。「反応」には、凝集（凝固）反応も含み、凝集した目的物質のみを結合し、凝集しない物質については、結合させずに液内に残しておくことができる。「接着」とは、接着剤等の粘着力を用いて保持する場合をいう。また、「コーティングがされた所定反応物質による反応」とは、例えば、目的物質が抗原の場合には、その抗原と反応する抗体物質で、担体にコーティングを行い、抗原抗体反応によって、抗原を捕らえる。また、DNA物質が目的物質の場合には、当該DNA物質を構成する各塩基成分に対して相補的となる塩基成分（アデニン→チミン、グアニン→シトシン）をもつ物質を担体にコーティングして、水素結合の反応によって、DNAを捕らえる場合がある。コーティングは、担体に行うだけでなく、微小物質や遠隔作用体にコーティングを行っても良い。また、コーティングは必ずしも、全表面を覆う必要はない。「これらの組み合わせ」であるので、例えば、付着させた微小物質にさらに、その表面に吸着が行われても良く、付着と反応等が同時に並行して行われていても良い。

【0016】図1(a)(b)は、種々の形状又は不定型な形状の担体に遠隔作用体及び微小物質が保持された微小物質保持担体を拡大して模式的に例示したものである。図1(a)は繊維状の担体1の多数の穴2に遠隔作用体3及び微小物質4が保持されている微小物質保持担体5を示す。図1(b)は、球状の担体11の多数の穴12に遠隔作用体13及び微小物質14が保持されている微小物質保持担体10を示す。その他、担体の形状は、これらの形状の他に、トラス状等の形状であっても良い。

【0017】第三の発明は、第一の発明又は第二の発明において、前記担体は、高分子物質等の有機物質、セラミックス、金属等の無機物質、又は生体で形成されたものである。ここで、高分子物質には、繊維物質や樹脂等を含む。第四の発明は、第一の発明又は第二の発明において、前記担体は、セルロース等の繊維物質で形成されたものである。

【0018】ここで、「繊維物質」には、その他、ナイロン等の合成繊維も含む。セルロース等の表面には、間隙、凹凸や穴が多数あり、当該部分に種々の物質を捕獲することができる。また、セルロース等は化学的に安定しているので、種々の物質との懸濁に対して適用することができるので、多様な目的に用いられることができ

る。しかも、加工が容易で、安価に得られ、また軽いので制御がしやすい。セルロース等は、球形に限られず、トラス状や、繊維状であっても良い。さらに、セルロース等の繊維物質では、表面に穴や間隙等が存在するので、予め、担体に、目的物質を捕獲することができる所定物質を予めコーティング等の加工をすることなく、攪拌して懸濁させるだけで、目的物質や遠隔作用体を保持した微小物質保持担体が容易に形成され、捕獲性及び遠隔操作性の双方を満足させ、且つ安価に実現することができる。

【0019】尚、本発明において、一旦、遠隔作用体及び微小物質が保持された担体から、微小物質を分離することもできる。例えば、担体がセルロースの場合には、酵素を用いてセルロースを溶かすことによって、担体を排除して、微小物質の濃縮プロセスに利用することも可能である。

【0020】第五の発明は、第一の発明～第四の発明において、前記微小物質は、前記目的物質又は前記遠隔作用体を前記担体に保持させるために介在する1又は2以上の介在物質を含むものである。これによって、直接担体と結合させることができないものについても、担体に保持させることができる。例えば、担体と抗体とが結合しやすいが、担体と抗原とは結合しにくい場合には、担体に抗体を保持させた上で抗体に抗原を捕獲させるようにすれば良い。

【0021】第六の発明は、第一の発明～第五の発明において、前記微小物質は、識別物質等の補助物質を含むものである。これにより、検査等の解析に便利である。

「補助物質」には、前記識別物質の他に、検査の反応を促進させる触媒物質等も含む。さらに、補助物質は、直接担体に付着等せずに、目的物質に付着等することによって、間接的に担体に保持されても良い。

【0022】第七の発明は、第一の発明～第六の発明において、前記遠隔作用体は、磁性体で形成されたものである。ここで、「磁性体」とは、常磁性体や強磁性体のように磁場によって力を受けるものである。磁性体は、径の大小を問わず、直径の大きなボール状のもの、粒状のものの微粒子を含み、また、形状は窮状のものに限定されるものではない。以下、荷電体、誘電体、透明物質等についても同様である。これによって、安価に、遠隔操作性良く忠実に、且つ信頼性ある位置制御を行うことができる。第八の発明は、第一の発明～第六の発明において、前記遠隔作用体は、荷電体又は当該遠隔作用体の周辺にある懸濁系と異なる誘電率をもつ物質で形成されたものである。「荷電体」とは、電荷を有するものである。「誘電体」には電場を加えない状態で自発的に誘電分極をもつ強誘電体も含む。

【0023】遠隔作用体の周囲にある懸濁系と異なる誘電率をもつ物質としては、高い場合と低い場合がある。これらは相互に、反対の極性に分極するので、電場に対

10

20

30

40

50

して逆方向に移動する。これらによって、遠隔作用体を種々の態様で位置制御を行うことができる。

【0024】第九の発明は、第一の発明～第六の発明において、前記遠隔作用体は、走光性又は走磁性等の走性をもつ微生物である。ここで、例えば、「走磁性微生物」には、細胞や細菌等の微生物に、磁性体を人工的に又は自然に組み込んだものを含む。微生物を用いる場合には、他の物質によって微生物に影響がないこと、又逆に、微生物の存在によって他の物質に影響がないことが必要である。

【0025】第十の発明は、第一の発明～第六の発明において、前記遠隔作用体は、温度又は圧力に応じて体積が変化する体積変動粒子である。懸濁系全体の温度を高めることによって、熱膨張率の高い物質を膨張させて、上方向に移動させたり、収縮させて下方向に移動させたりすることができる。同様に、懸濁系の圧力を高めたり低くしたりすることによって、上下方向に移動させることができる。体積変動粒子としては、例えば、周りの液体よりも膨張収縮しやすい気体の封入された粒子である。

【0026】第十一の発明は、第一の発明～第六の発明において、前記遠隔作用体は、透明物質又は不透明物質で形成されたものである。レーザ光を遠隔作用体である透明物質、例えば、ポリスチレンラテックス、シリカ微粒子等に照射することによって、担体毎に捕獲（レーザトリップ）したり、それを移動することができる。また、不透明物質にレーザ光を照射したり、照射しなかったりすることによって、熱を与えて膨張又は収縮させて、担体毎に上方向又は下方向に移動させたりすることができる。

【0027】第十二の発明は、第一の発明において、前記遠隔作用体は磁性体粒子であり、前記担体はセルロースで形成されたものである。担体の大きさは、検査等の目的によって、保持すべき目的物質、磁性体粒子や、懸濁系の種類や大きさ等の性質によって定まる。本発明によって、優れた遠隔操作性と、優れた捕獲性とを兼ね備えた微小物質保持担体を提供することができるので、効率良くかつ迅速な検査を安価に且つ信頼性良く行うことができる。第十三の発明は、第一の発明～第十二の発明のいずれか記載の遠隔作用体、微小物質及び担体が液体、気体又は固体に懸濁したものである。ここで、「固体」には、例えば、アルギン酸やのり、寒天質等のゲル状態の物質がある。

【0028】第十四の発明は、第十三発明に係る前記懸濁系において、担体は間隙又は穴を多数をもつ滅菌されたセルロース・キャリアであり、遠隔作用体は滅菌された磁性体粒子であり、微小物質は検査の目的となる細菌及び識別物質である滅菌した還元性酵素であり、前記液体は滅菌された液体培地である。ここで、前記穴の大きさは、磁性体粒子が配向して、磁場によって、微小物質

保持担体の位置制御を行うことができる大きさであって、例えば、径が約 $150\mu\text{m}$ のセルロース・キャリアに対し、穴の径は約 $10\mu\text{m}$ である。このように、1個の磁性体粒子は小さくても、配向して、磁場の影響を十分に受ける程度に磁力線によって結合する大きさの穴を用意しておけば良い。「セルロース・キャリア」とは、セルロースそのもので形成されたもの、又はセルロースアセテートのようにセルロースを加工したものによって形成されたものであっても良い。

10 【0029】第十五の発明は、第十三の発明に係る懸濁系において、担体はセルロース・キャリアに間隙又は穴を多数もつものであり、前記遠隔作用体は、磁性体粒子であり、微小物質は抗生物質若しくは抗ガン物質であって、前記担体と、前記微小物質が懸濁されているものである。ここで、各物質の量は、懸濁系の種類にもよるが、例えば、前記担体は直径 $100\mu$ 程度の球であり、前記間隙又は穴は $10\mu$ 程度の径であり、前記磁性体は、直径 $1\mu$ 程度であり、前記担体は $1000$ 個/cc程度であり、抗生物質として例えば、カナマイシンを用いた場合には $1000$ 個/cc程度である。第十六の発明は、第十三の発明において、濾過分離困難な微小物質に対し、濾過助剤として遠隔作用体及び担体を懸濁させたものである。これによって、フィルタに比較して、より信頼性のある、汚染のない且つ手間のかからない濾過分離を行うことができる。

【0030】第十七の発明は、第十三の発明～第十六の発明のいずれかの懸濁系を収容する容器又は第十三の発明～第十六の発明のいずれかの懸濁系を通過させる液通路と、前記容器又は液通路内にある前記遠隔作用体に遠隔操作を行う、当該容器又は液通路外に設けた遠隔操作手段とを有するものである。「通路」とは、液等が通過する部分であって、「容器」とは、液等を収容するものである。第十八の発明は、第十七の発明において、前記遠隔操作手段は、磁性体である遠隔作用体に対する磁場を発生する永久磁石又はソレノイド等の磁場源である。遠隔操作手段を操作することによって、制御が忠実且つ確実で、効率良く、単なる移動や分離、捕集のみならず、攪拌や洗浄を行うこともできる。第十九の発明は、第十七の発明において、前記遠隔操作手段は、荷電体若しくは誘電体である遠隔作用体に対しては電場を発生する交流若しくは直流電圧が印加される1又は2以上の電極、又は、体積変動粒子である遠隔作用体に対しては温度の調節可能な熱源若しくは圧力調節手段である。

【0031】遠隔操作手段を操作することによって、単なる移動や捕集のみならず、確実に、効率良く攪拌や洗浄を行うことも可能である。ここで「交流電圧」を印加するのは、所定の高周波の交流を印加することによって、電極反応（電気分解）の発生を避けるためである。その際、2つの電極を容器を挟んで対向して設け、一方の電極の形状を尖らすことによって、一方の電極から他



方の電極へ誘電泳動を行うことができる。また、誘電性を液体又は気体より高くするか又は低くすることによって、その方向を変えることができる。さらに、体積変動粒子によって、主として上下方向に担体を移動させることが可能である。

【0032】第二十の発明は、第十七の発明において、前記遠隔操作手段は、走光性のある微生物、透明物質又は不透明物質である前記遠隔作用体に対しては、レーザー光、赤外線等の光量の調節可能な光源である。レーザー光等の光を透明物質に照射することによって、エネルギー密度の高い焦点近傍に前記担体を吸い寄せることができるとともに、レーザー光を移動させれば、当該担体を移動させることができる。

【0033】レーザー光等の光を照射することによって、エネルギー密度の高い焦点近傍を前記担体を吸い寄せることができるとともに、レーザー光を移動させれば、当該担体を移動させることができる。また、レーザー光等を不透明物質に照射することによって、熱を加え、体積膨張等をさせて容易に位置制御を行うことができる。

【0034】第二十一の発明は、第十七の発明において、複数種類の遠隔操作手段を設けたものである。これによって、例えば、単に磁場のみならず電場等を組み合わせることによって、多彩で複雑な制御を行うことができる。第二十二の発明は、遠隔作用によって位置操作可能な遠隔作用体と、検査等の目的となる目的物質を含む微小物質と、遠隔作用体及び微小物質を保持可能な担体とを所定順序で液体、気体または固体に投入し、当該懸濁系を攪拌し、前記遠隔作用体に対し遠隔作用を及ぼすことにより、前記微小物質及び遠隔作用体を表面で保持した微小物質保持担体の位置制御を行うものである。

【0035】ここで、「所定順序」とは、用いられる遠隔作用体、微小物質又は担体や、目的によって異なる。例えば、第一の実施の形態では、磁性体粒子は最後に投入しているが、これは、磁性体粒子が先に担体に結合すると、細菌が担体に結合することを妨げるおそれがあるからである。尚、「攪拌」は、担体、遠隔作用体及び微小物質の遭遇の機会を増し、又は担体の穴等に微小物質等をうまくはめ込む等によって、微小物質保持担体の形成を促進することに寄与する。これによって、予め、微小物質保持担体を加工して作成しておくことなく、懸濁系中で、生成するので、人の手に触れることなく、容易に、信頼性良く、迅速に、安価に検査等を行うことができる。

【0036】第二十三の発明は、第二十二の発明において、前記遠隔作用体、微小物質及び担体は、第二の発明～第十二の発明のいずれかに記載されたものである。したがって、種々の態様及び種々の物質に対して検査等を行うことができる。第二十四の発明は、第二十二の発明において、滅菌した液体培地に、滅菌した還元性酵素、検査等の目的となる細菌やウィルス等の微生物、及び滅

菌したセルロース・キャリアを投入した後、磁性体粒子を投入し、当該懸濁液を攪拌し、当該懸濁液に磁場を及ぼし又は除去することによって前記細菌等の位置制御を行うことである。ここでは、細菌の存在の検査や、細菌の量の測定や、細菌からのDNA/RNAの抽出等を行うために、滅菌された液体培地、滅菌された還元性酵素、滅菌された磁性体粒子を用いている。

【0037】還元性酵素は、細菌の存在を識別するために用いるものであって、例えば、還元によって、酵素が水に溶けない色素を作るT. T. C.を用いる。第二十五の発明は、第二十二の発明において、水溶液中に、セルロース・キャリアに間隙又は穴を多数設けたもの、磁性体粒子、及び、抗生物質若しくは抗ガン物質等の微小物質を投入し、当該懸濁液を攪拌し、当該懸濁液に対し、磁場を及ぼし又は除去することにより、前記担体に磁性体粒子及びカナマイシンを保持したものを位置制御するものである。

【0038】第二十六の発明は、第二十二の発明において、濾過分離困難な微小物質と、遠隔作用体と、担体とを液体に投入し、当該懸濁液を攪拌し、当該懸濁液に対し、磁場を及ぼしまたは除去することによって、前記遠隔作用体及び担体を濾過助剤として用いたものである。このように、磁場配向を利用して担体の密度を調節することによって、めずまり等を選び吸着濾過能率を向上させることができる。

【0039】

【発明の実施の形態】本発明の第一の実施の形態を説明する。第一の実施の形態では、最小阻止濃度の高速測定例(Rapid MIC(Minimum Inhibitory Concentration) Measure)を示す。本例では、図2に示すように、遠隔作用を行う磁場によって位置操作可能な1種類の遠隔作用体である磁性体粒子33と、検査の目的となる目的物質である細菌34と、前記磁性体粒子33及び細菌34を表面で保持可能な担体である滅菌されたC. C. (セルロース・キャリア)31とを用いるものである。

【0040】前記細菌は約100CFU(コロニー・フォーミング・ユニット)/ml以上を用意する。これは、測定の精度を考慮したものである。これらは最初に別個独立の状態 で用意し、懸濁液中で懸濁させる。これらを懸濁させる液体として滅菌された培地30を用意し、前記磁性体粒子33、細菌34及びC. C. 31を懸濁させるとともに、当該懸濁液には、さらに、識別物質である滅菌されたT. T. C. (テトラゾリウム・クロライド、又はテトラゾリウム・ブロマイド tetrazolium bromide等でも良い)35を前記培地30の0.05%の量を懸濁させて懸濁液とする。本実施の形態では、例えば、滅菌された(又は無菌の)培地(Sterile Medium)、例えば、ミラー・ヒントン(M. H.)、ニュートリエント(栄養培地)、ハート・イン

フュージョン(H. I.)等の液体培地を、容器に用意する。

【0041】本実施の形態では、分注機を用いて検査を行う。当該分注機は、例えば、図2に示すように、液体を収容する1以上の容器21と、容器21内に挿入して液体の吸引又は吐出がされる先細りに形成された先端部25、液体を貯溜するための貯溜部22、先端部25及び貯溜部22を連通させる細めの液通路23、並びに液通路23内に磁場作用が及ぼされる分離領域部23aを有するピペットチップPと、前記貯溜部22の開口にノズルNを着脱自在に嵌着して前記ピペットチップP内を負圧または加圧して前記ピペットチップPに液を吸引し或いは吐出させる分注ユニット(図示せず)と、前記液通路23の外側面に対して近接離間自在に設けた磁石(M)24と、該磁石24を前記液通路23に近接離間させる磁石駆動装置(図示せず)と、分注ユニットの動作や移動およびノズルNとピペットチップPとの着脱並びに前記磁石駆動装置の前記ピペットチップPへの磁石24の近接離間を制御する制御装置(図示せず)と、を有するものである。尚、図2中、符号26は、開口に剛性を持たせるための縁部である。前記分注ユニットは、ピペットチップPの上端部に着脱自在に設けられ、ピペットチップPと連通接続され、シリンダー等の液の吸引・吐出を行う機構である。勿論、このピペットチップPは、当該図示の形状に限定されるものではなく、液がピペットチップPに吸引されたとき、上記磁石24によって液中の磁性体粒子を保持した微小物質保持担体40が確実に捕集される形状であれば、どのような形状であっても良いが、磁石による捕集の完全化を図るためには、該磁石が接離する部分の口径を細く形成し、かつ、吸引或いは吐出の流速を吸着効率良く制御するのが望ましい。

【0042】当該永久磁石24が発生する磁場の大きさは、当該永久磁石24がピペットチップPに最も近く接近した場合に前記液通路23に対し、前記磁性体粒子33及び細菌34を保持したC. C. 31をピペットチップPの液通路23に接する壁に付着保持させる程度の大きさを持ち、前記永久磁石24がピペットチップPから最も離れた場合には、前記磁性体粒子33を保持したC. C. 31に磁場の影響を与えないものとする。尚、図2で、ウェル・プレート21内の微小物質保持担体40等は、説明の便宜のために拡大して示したものである。

【0043】続いて、本実施の形態の処理について説明する。図3に示すように、ステップS1で、滅菌された培地(Sterile Medium)、例えば、ミラー・ヒントン(M. H.)、ニュートリエント(栄養培地)、ハート・インフュージョン(H. I.)等の液体培地30をウェル・プレート21に収容する。滅菌は、120度Cで20分間オートクレーブ(autoclave)によ

て行う。

【0044】ステップS2で、標識物として、前記培地30に、ミリポアフィルタによって滅菌された還元性物質である前記T. T. C. 35を前記培地30に0.05%(体積比)を加える。当該T. T. C. 35は、存在する菌に付き、菌によって酸素が取り込まれると、菌の還元力によって、水に溶けない赤い色素であるフォルマザン(Formazan)が生成されるので、赤い色素量を測定することによって、菌の量を検知することができるものである。そのため、T. T. C. 35を滅菌するには、熱を加えると赤くなるので、熱を用いずに、前述したようにミリポアフィルタによって滅菌する。

【0045】ステップS3で、上記培地30に細菌(バクテリア、又はウィルス等の微生物であっても良い)34を100CFU(コロニー・フォーミング・ユニット)/mlの量を加える。この量は、測定の精度を一定以上にするために必要な量である。

【0046】ステップS4で、さらに、前記担体に相当するセルロース・キャリア(C. C.)をエチレン・オキサイドによりガス滅菌したものを、前記培地30に、前記ピペットチップPによって分注する。ここで、当該セルロース・キャリア(C. C.)31は球の直径が150μmで、当該球に設けられた多数の穴32が10μmであって、当該穴は後述する磁性体粒子33が捕獲された場合に、前記永久磁石24の磁場によって配向可能な大きさの穴32である。また、当該セルロース・キャリア31は、荷電をもち、1.16meq./gである。即ち、本例では、前記穴32による付着及び前記荷電のクーロン力による吸着の両者によって、微小物質等の保持が可能である。また、C. C. 31の個数は例えば100球/mlとする。これは、前記100CFUの細菌を各C. C./毎に1コロニーずつ保持するために必要な量である。

【0047】ステップS5で、サンプルとして抗生物質(Antibiotics)を200, 100, 50, 25, 12, 5, 3, 0.7/mlの複数の濃度をもつ溶液を各々別の容器(マイクロ・プレート)に用意し、ステップS4で得られた懸濁液を前記ピペットチップPによって当該各容器に分注する。ステップS5aで、37度Cで6~8時間培養する。この培養は、観察できる程度の量に菌を増やすためであって、十分な量を与えられた場合には、この工程は不必要となる。培養は、酸素は通すが水蒸気は通さないミニ・カルチュア・フィルタを前記容器上に置くことによって、雑菌の進入を防いで培養を行う。

【0048】ここで、細菌34を攪拌するミキサーを2分間駆動させる。この場合、超音波によって、又は分注機によって吸引吐出を繰り返すことによって攪拌しても良い。その際、200~300rpmの回転角速度及び2mmの振幅で、分注した懸濁液である培地30を2分



間回転振動させて攪拌する。

【0049】ステップS6で、磁性体粒子(Mag. Beads)33を前記ビベットチップPを用いて分注する。ここで、磁性体粒子33は例えば、DYNA Beads:M-450/CD3(商品名)( $4 \times 10^8$  ビーズ/ml)を用いる。当該粒子を、例えば、約 $10^1$ /ml投入して、用いる。すると前記1担体あたり、 $10^1$ /球の量に相当する。当該磁性体粒子の径は、約 $500 \text{ \AA} \sim 1000 \text{ \AA}$ であり、前記C、Cの穴の大きさ約 $10 \mu\text{m}$ の穴内で、当該粒子を配向させて磁場の影響を受けるのに十分な量である。

【0050】ここで、細菌34をブレンディングするミキサーを2分間駆動させる。この場合、超音波によって攪拌しても良い。その際、 $200 \sim 300 \text{ rpm}$ の回転角速度及び2mmの振幅で、分注した懸濁液である培地30を2分間回転振動させて攪拌する。また、攪拌は、ミキサーで行う他に、超音波を用いて振動によって行っても良い。尚、ステップS6で磁性体粒子33を後に入れるのは、磁性体粒子は、担体に付着しやすいので、先に細菌34をなるべくたくさん担体に保持させるためである。また、細菌等にあまり影響を与えないようにするため、磁性体粒子は細菌を捕集させるために働けば十分なので後で入れる。当該攪拌によって、懸濁液中の磁性体粒子33及び目的物質である細菌34が担体であるC、C、31に遭遇することによって、C、C、31に付着又は吸着され前記微小物質保持担体40が形成される。

【0051】次に、ステップS7aで、インキュベーションを継続する。すると、前記懸濁液である培地30は赤色が増す。ステップS7bで、永久磁石24を前記ビベットチップPの液通路23に近接させることによって磁場作用を液通路23内にある分離領域部23aに及ぼし、前記磁性体粒子33及び細菌34が保持された担体であるC、C、31を捕らえるため、分離領域部23aを液が通過するように3回ポンピングさせることによって、永久磁石24によって捕獲する。ステップS7b-1で、80%のアセトンによる色素抽出及び洗浄を行い、前記永久磁石24を保持したままで、ポンピングによって3回繰り返すことによって、水には溶けない色素をアセトンで溶かして捕らえることができる。尚、水溶性のT、T、C、を用いた場合には、アセトンを用いずに、洗浄を行うことによって、色素を捕らえることができる。

【0052】ステップS7b-2で、前記色素抽出液を $550 \text{ nm}$ の波長の光の透過度T%を測定する。これによって、ステップS8で、各濃度での細菌の増加がわかり、細菌の増加が観測されない濃度のうち最小の濃度が、細菌の増加を阻止する濃度の閾値である。この閾値を知ることによって、最初の状態の細菌の量を測定することができる。また、逆に当該細菌に効果のある抗生物

質の種類、濃度、効菌力を特定することもできる。

【0053】当該実施の形態の変形例を説明する。当該例では、前記細菌に識別物質として前記T、T、C、に代えて、蛍光を付け、当該蛍光が付着した菌に対し、所定の波長の光をあてて励起によって生じた入射光と異なる波長の励起光を測定することによって、菌の数を直接測定することによって、最小阻止濃度を検出するようにしても良い。この場合には、測定を高速に行うことができる。

【0054】また、捕獲した菌に、標識物質として、蛍光物質の代わりに化学発光物質をつけ、光を照射することなく、過酸化水素水を用いて、化学発光(アクリジウム)を測定するものであっても良い。以上の例では、微小物質は、細菌やウイルスに限られるものではなく、また、識別物質は必ずしも必要でない場合もある。また、懸濁系は液体の場合について説明したが、液体に限られるものではない。また、前記示した各量や数は、必ずしもこれに限られるものではない。前記担体も上述のC、C、に限られるものではない。本実施の形態によれば、生物活性物質(抗生物質等)や検定菌(抗生物質検定菌:大腸菌等)を担体に吸着保持や保持培養を行って簡易迅速検定ができるので抗生物質の有効濃度の簡易迅速自動検定ができる。

【0055】続いて、第二の実施の形態について説明する。本形態は、例えば、バクテリアのDNA又は(及び)RNAの抽出を行うものである。本形態は、第一の実施の形態と同様に、ステップS1～ステップS6において、ステップS5の工程を除き、バクテリアの培養等を行い、ステップS6で磁性体粒子を分注し、攪拌し、ステップS7bで担体を捕獲する。その後、第一の実施の形態と異なり、DNA又はRNAを抽出するため、ステップS7b-1の工程で、DNAについた蛋白質をSDSやプロテナーゼKによって変性させ、DNAを分解しやすくした後に、フェノール溶液によって、3回程度のポンピングによって、洗浄することによってDNAを溶かして抽出する。

【0056】さらに、抽出したDNAはEtBr(エチシウム・ブロマイド)を加えて、紫外線をあてることによって、DNA又はRNAを蛍光によって検出することができる。又はFluoro-Flow法によって、蛍光によって検出することも可能である。さらに、化学発光法を用いて検出するようにしても良い。さらに、プローブ(検針)として塩基配列の判っているDNAの片割れを用いて、相補的にハイブリッド結合させて二重らせんを作って、検出又は抽出することもできる。

【0057】次に、第三の実施の形態を説明する。第三の実施の形態としては、直径約 $150 \mu\text{m}$ のセルロース製のボール(例えばセルロース・アセテート製)を担体とする。当該セルロース製のボールの表面には、約 $10 \mu\text{m}$ の間隙又は穴を多数設けたものを用いる。また、遠

隔作用体としては、直径約 $1\mu\text{m}$ の磁性体粒子を用いる。

【0058】さらに、微小物質として、抗生物質カナマイシンを約 $1\text{g}/\text{ml}$ とした液体に、これらの磁性体粒子を含む担体C、C、を約 $1000\text{個}/\text{ml}$ 液体に投入する。その後、ミキサーによって又は超音波によって攪拌を行って懸濁液を得る。当該懸濁液は、前述したようにビベットに吸入させ、その際に、前記磁場源として永久磁石を前記液通路に進出接近させることによって、前記液通路に磁場をかけ、磁性体粒子を保持したセルロース球を配向吸引沈殿させ、上澄み液を捨てて代わりに生理食塩水を入れて再び懸濁液とする。

【0059】次のステップで、前記カナマイシン含有磁性体粒子保持セルロース球の懸濁液は、マウスの尾静脈に注入し尾根部に永久磁石を近接させることにより磁性球を吸引移動して根部に集めることができた。上記手法を、特定物質及び磁性体粒子を保持させた微小物質保持担体の配向移動が人及び動物でできるので、感染症その他の疾病の治療に治療薬を疾病場所にのみ集めることができ副作用（疾病場所以外での作用）を避ける（ドラッグデリバリーシステムDDS）ことができる。また、抗ガン薬（シスプラチン等）を保持した担体を磁性によって組織中や周辺に移動集中させガンを有効に治療することができる。

【0060】第四の実施の形態を、図4の流れ図に基づいて説明する。本実施の形態では、磁性体粒子、検査等の目的となる目的物質を含む微小物質、及びこれらを表面に保持した担体である磁性体保持担体を免疫化学検査法に適用した例について、前述した図2の分注機、ビベット又はこれらに使い捨てのビベットチップを分注機に装着して行う制御について説明する。その場合、容器は、図4に示すように、複数の液収納部をもったカセット状で形成し、反応或いは処理上必要な検体や試薬を予め各液収納部に分注しておき、少なくとも1個のノズルを有する液吸引ラインに装着したビベットチップPの分離領域部に相当する液通路内で磁性体粒子を保持した担体を内面に付着させたまま移送するように構成する。また、カセットの液収納部の列は、単数でも良く、或いは、複数列のマイクロプレート状に形成することもできる。このマイクロプレート状に形成された場合には、液体吸引ラインも液収納部列に対応させて配設することで、マルチチャネル化できる。

【0061】同図において、符号Pは、採血等の親容器（図示せず）から前記液収納部である検体反応容器51に所要量の目的物質である検体を分注し、かつ、検体反応器51に反応不溶磁性体液53、洗浄液55、酵素標識液56、基質液57、担体であるセルロース・キャリア（C、C、）懸濁液58等を吐出し或いは吸引するビベットチップである。ここで、磁性体保持担体とは、磁性体粒子と、検査等の目的となる目的物質を含む微小

質とを表面で保持した担体をいう。微小物質は、目的物質である検体と、酵素標識液に含まれる物質等を含む。

【0062】また、検体反応容器51は、複数の液収納部51A乃至51Iが直列やループ状或いはジグザグ状等の列状に形成されて構成されており、液収納部51Aには検体が予め粗分注されている。また、液収納部51Bには、セルロース・キャリア懸濁液58が予め収容され、液収納部51Cには所要量の反応不溶磁性体液53が予め収容されており、液収納部51Dと51Eには所要量の洗浄液55が予め収容されており、液収納部51Fには所要量の標識液56が予め収容されており、液収納部51Gと51Hには所要量の洗浄液55が予め収容されており、さらに、液収納部51Iには基質液57が分注され発光状態が測定されるように構成されている。

【0063】尚、検体反応容器51の材質は、CLIA検査やCLEIA検査の場合には、相互の発光影響を受けない不透明な材質で形成され、また、EIA検査の場合には、少なくとも底部が透明な材質で形成されている。上記構成からなる検体反応容器51とビベットチップPを用いて、免疫化学検査等を行うには、ステップS11で、液収納部51Aに粗分注された検体を、上記ビベットチップPで所定量吸引して定量を行う。次に、ステップS12で、この検体が吸引されたビベットチップPを移送して液収納部51B内のセルロース・キャリアが懸濁されているセルロース・キャリア懸濁液58に吸引された検体を全量吐出した後、該検体と上記セルロース・キャリア液との混合液を、上記ビベットチップPで繰返吸引・吐出させて（以下、液体の吸引・吐出という。）、セルロース・キャリア及び検体懸濁液を前記ビベットチップPで全量或いは所要量吸引する。

【0064】ステップS13で、ビベットチップPに吸引されたセルロース・キャリア及び検体懸濁液は、ビベットチップPを移送して液収納部51C内にある反応不溶磁性体液53内に全量が吐出された後、該検体、前記セルロース・キャリア及び上記反応不溶磁性体液53との混合液を、前記ビベットチップPで繰返し吸引・吐出させて、検体、セルロース・キャリア及び磁性体粒子との均一な攪拌混合状態を生成する。これによって、セルロース・キャリアの表面で当該検体及び磁性体53の両方が保持される。所要時間経過後、インキュベーションされた混合液を上記ビベットチップPで全量或いは所要量吸引する。

【0065】このとき、ビベットチップPに吸引された混合液中に懸濁する磁性体53及び検体を保持した磁性体保持担体52は、ビベットチップPの液通路23内の分離領域部23aを通過するときに、図2に示すように、該ビベットチップPの外側に配設された磁石24の磁力によって上記液通路23の内壁面に捕集される。ま

た、上記混合液の吸引高さは、全ての混合液が吸引されたときに、その下面が磁石24の下端付近か、それ以上のレベルとなるように、上記ビベットチップPに吸引され、磁性体保持担体が完全に捕集されるように配慮されている。

【0066】ここで、前記磁石の磁場の強さは、前記磁性体保持担体を吸着保持するが、例えば、2～3回の繰返吸引・吐出によって剥がれる程度の大きさであることが必要である。当該磁場の大きさは、設置位置、前記液通路23の径の大きさ、懸濁液の種類、磁性体保持担体の大きさ、量、材質等によって定められる。

【0067】このようにして磁性体保持担体52が捕集された後、この磁性体保持担体52を除く混合液は、上記液収納部51Cに吐出されて排液され、磁性体保持担体52のみが上記ビベットチップPに残る。このとき、磁性体保持担体52は濡れているので、上記混合液が排出されても、ビベットチップPの液通路23内面に付着したまま保持され、ビベットチップPを例えば移送したとしても、みだりに脱落しない。

【0068】次に、ステップS14で、上記ビベットチップPは、磁性体保持担体52を捕集したまま次の液収納部51Dへと送られ、該液収納部51D内の洗浄液55を吸引する。このとき、上記磁石24は、ビベットチップPから離れる方向に移動して磁性体保持担体52の吸着状態を解除し、従って、この洗浄液55を吸引・吐出させることで、全磁性体保持担体52の洗浄を効率的に行なうことができる。

【0069】そして、上記液体の吸引・吐出が終了した後、上記ビベットチップPは、液収納部51D内の洗浄液55をゆっくりと全て吸引する。このとき、上記磁石24は、再びビベットチップPに接近し、吸引された洗浄液5中に懸濁する磁性体保持担体52を全て捕集し、この磁性体保持担体52を除く洗浄液55は、上記液収納部51Dに吐出されて排液され磁性体保持担体52のみが上記ビベットチップPに残る。

【0070】次に、ステップS15で、上記ビベットチップPは、磁性体保持担体52を捕集したまま次の液収納部51Eへと送られ、該液収納部51E内の洗浄液55を吸引し、上記液収納部51Dで行なわれた手順と同じ手順で磁性体保持担体52の洗浄作業および捕集作業が行なわれる。

【0071】次に、ステップS16で、上記ビベットチップPは、洗浄された磁性体保持担体52を捕集したまま次の液収納部1Fへと送られ、該液収納部51F内の標識液56を吸引する。このとき、上記磁石24は、ビベットチップPから離れる方向に移動して磁性体保持担体52の吸着状態を解除し、従って、この標識液56を吸引・吐出させることで、全磁性体保持担体52と標識液56との反応を均一化させることができる。

【0072】そして、ステップS17で上記液体の吸引

・吐出が終了した後、一定時間インキュベーションし、上記ビベットチップPは、液収納部1F内の標識液56をゆっくりと全て吸引する。このとき、上記磁石24は、再びビベットチップPに接近し、吸引された標識液56中に懸濁する磁性体保持担体52を全て捕集し、この磁性体保持担体52を除く標識液56は、上記液収納部51Fに吐出されて排液され、磁性体保持担体52のみが上記ビベットチップPに残る。

【0073】この後、ステップS18で、上記ビベットチップPは、磁性体保持担体52を捕集したまま次の液収納部51Gへと送られ、該液収納部51G内の洗浄液55を吸引し、上記液収納部51D、51Eと同一の手順で磁性体保持担体52の洗浄・捕集を行なった後、次の液収納部51Hの洗浄液55を、液収納部51Gの洗浄液吸引手順と同じ手順で吸引し、磁性体保持担体52の洗浄・捕集が行なわれる。

【0074】この後、ステップS19で、上記ビベットチップPは、液収納部51Iへと移送され、例えば、CLEIA検査のように、基質液との混合後、発光が継続し、発光量が安定するため一定時間を必要とする測定法の場合には、該液収納部51I内に予め収容された基質液57を吸引する。このとき、上記磁石24は、ビベットチップPから離れる方向に移動して磁性体保持担体52の吸着状態を解除し、従って、この基質液57を液体の吸引・吐出させることで、全磁性体保持担体52と基質液57との反応を均一化させることができる。そして、上記液体の吸引・吐出が終了し、一定時間インキュベーションした後、該発光量が、光学測定装置で測定される。本実施の形態は、他の検査法、例えば、EIA検査等に応用することができる。また、本実施の形態は、抗原、抗体、タンパク質、酵素、DNA、ベクターDNA、m-RNAまたはプラスミド等の免疫学的物質や生物学的物質または分子学的物質あるいは、その定性、定量に必要なアイソトープ、酵素、化学発光、蛍光発光、電気化学発光等に用いられる標識物質を対象とする検査法或いは臨床検査装置に適用できる。例えば、免疫検査、化学物質反応検査、DNAの抽出・回収・単離装置等にも適用できる。本実施の形態によれば、多段化学反応を逐一反応容器間を移動して行わせる場合の安全簡易自動移動（コンタミなし）ができることになる。

【0075】第五の実施の形態を説明する。当該形態では、前記遠隔作用体として、磁性体粒子の代わりに、液体や微小物質、担体よりも高い誘電率をもつ又は低い誘電率をもつ誘電体を担体に保持させて用いたものである。例えば、比誘電率の高い物質としては、アルミナ、シリコーンゴム、アセトン等が知られている。その他強誘電性の物質がある。誘電体や荷電粒子を用いて担体を遠隔操作するには、容器外に設けた電極間に発生する電場を印加することによって行う。

【0076】通常、電極間に大きな電圧を印加した場合

10

20

30

40

50

の電極反応（電気分解）の発生を防止するため、電極間には交流高周波電場をかける。その場合、交流電場とそれにより対象に誘導される電気双極子との相互作用を利用することによって誘電体及び微小物質を担体に保持した微小物質保持担体に運動を引きおこすことができる。その場合、一方の電極の形状を尖った電極とすると、その電極の電場が強いので、微小物質保持担体は尖った電極方向へ移動させることができる。また、電極に印加される電圧の極性が反転しても、微小物質保持担体に誘導される分極の向きも反対極性になるので、力の向きは変わらない。これによって誘導泳動を起こすことができる。

【0077】前記遠隔作用体としての誘電体の誘電率が懸濁液よりも低い場合と高い場合とでは、誘導される電荷の極性が反対となり、低い場合には、前記微小物質保持担体を電場の弱い方向へ働く力が強くして、逆方向に移動させることができる。ここで、前記担体の穴の大きさは、静電配向が引き起こされるのに十分な大きさをもつ必要がある。尚、懸濁液中で電界効果を用いるには、過度のジュール損失を防止するために、溶液の導電率がある程度低い必要がある。

【0078】また、電極は必ずしも、一対のみならず、複数対の電極を同期して制御することによって、回転等の複雑な動きをさせることも可能である。第六の実施の形態について説明する。本形態では、前記担体に遠隔作用体として、荷電粒子の他に磁性体粒子の双方を保持させるようにしたものである。これによって、ある場合には、電極による電場を印加することにより、又は、ある場合には、磁場を印加することにより、さらには、両場を同時に印加することによって、単なる移動のみならず、回転、静止等の複雑な制御を行うことが可能である。

【0079】前記遠隔操作手段として、ソレノイドによって磁場を加え、当該磁場を振動させることによって、又は、前記荷電粒子をサイクロトロン運動等の運動をさせることによって、遠隔作用体を振動又は回転駆動させることによって、遠隔作用体を前記担体から除去したり、保持したり、又は攪拌したりすることも可能である。

【0080】第七の実施の形態について説明する。本形態では、レーザ光を照射することによって、懸濁液に懸濁した高分子微粒子等の遠隔作用体に対し、2本のレーザ光を対向させて照射し、微粒子を挟み込むように捕捉することができる。又は、透明体である遠隔作用体に照射することによって、屈折率の異なる微粒子を通過することにより、屈折し、光の運動量が入射前後で変化する。この変化した運動量は、保存則に従い微粒子に受け渡され、結果として微粒子に放射圧が発生し、微粒子の屈折率が周囲の媒質より高い場合、これらの力の和はレーザの焦点位置方向を向き、その力がブラウン運動を抑

え、重力等の外力と釣り合った位置で微粒子が捕捉される。

【0081】レーザ光の焦点位置を移動すれば、捕捉されている微粒子はそれに追従する。これによって、例えば、光学的機器の焦点に微粒子を捕捉して、1個の粒子に注目した観測等を行うことが可能となる。その際、前記担体に、磁性粒子等をも保持させることによって、種々の動作を行わせることができる。

【0082】第八の実施の形態について説明する。本形態では、前記担体として、周りの懸濁液の液体よりも膨張率の高い物質を用いた場合について説明する。当該物質を担体に用いた場合には、温度の上昇によって、当該担体を上昇させ、温度の降下によって、当該担体を下降させることができる。

【0083】このような物質としては、例えば、気体を弾性のある膜で包んだ物質が例として考えられる。その他、不透明体にレーザ光等の光を照射させることによって同じような制御を行うことができる。尚、以上の例では、担体はC. C. について説明したが、当該場合に限られるものではない。さらに、磁場源として、永久磁石の場合に限られず、ソレノイドを用いた電磁石であっても良く、超伝導磁石であっても良い。また、以上の例では、担体に保持されるべき遠隔作用体として、1種類のものを持させたものを説明したが、2種類以上のものを持させ、2種類以上の遠隔操作手段によって操作させるようにしても良い。

【0084】

【発明の効果】以上説明したように、各発明によれば以下のような効果を奏する。第一の発明、第十三の発明、第十七の発明又は第二十二の発明によれば、遠隔作用体と検査等の目的となる目的物質を含む微小物質を担体の表面に保持させて、前記遠隔作用体を介して位置制御を可能とするものである。

【0085】これによって、遠隔操作性に優れた遠隔作用体と捕獲性に優れた担体とを結びつけ、優れた遠隔操作性及び優れた捕獲性の両方の性質を満足させることができる。したがって、検査等を効率良く、定量についての高度な精密性をもって、且つ迅速に処理を行うことができる。また、直接遠隔作用を及ぼせなかったり、直接又はコーティングを介して磁性体粒子に結合できない種々の物質の保持を可能にして、多様な検査等を行うことができるので選択の可能性が高く汎用性がある。またさらに、遠隔作用体に種々の物質を用いることによって、多様な制御を可能とする。

【0086】そして、医療品等の有用物質（抗生物質等）を汚染することなく目的場所に移動運搬することができる微小物質保持担体を提供するものである。有用物質の検定解析、遺伝子物質（DNA等）の抽出解析、免疫物質（抗体）等の検出をすることができる。

【0087】第二の発明は、前記担体は、付着、吸着若

しくはコーティングした物質による反応又はこれらの組み合わせにより、遠隔作用体及び微小物質を保持したものである。これによって、遠隔作用体及び微小物質を担体に種々のやり方で保持することができるので、多様な物質に対する検査等の処理を行うことができる。

【0088】第三の発明は、前記担体を高分子物質等の有機物質、セラミックス、金属等の無機物質、又は生体で形成されたものである。従って、検査等の目的や使用する物質に応じて種々に担体を選択ができるので多様な制御や検査等を行うことができる。第四の発明は、前記担体をセルロース等の繊維物質で形成したものである。本発明では前述した効果を奏するだけでなく、繊維物質は、その中に多数の間隙や穴があり、遠隔作用体や微小物質とともに、攪拌懸濁することによって、これらの物質を容易に捕獲して、微小物質保持担体の形成が容易である。したがって、前述した効果の他に、磁性体粒子自体に予めコーティング等の加工を施す必要がなく、懸濁系の攪拌のみによって、担体に保持させるので、安価に、かつ迅速に、手間のかからない信頼性のある微小物質保持担体を提供することができる。また、セルロース等の繊維物質は加工がし易く、捕獲効率を高めるための加工を容易に且つ安価に行うことができる。

【0089】第五の発明は、前記微小物質に前記目的物質又は前記遠隔作用体を前記担体に保持させるために介在する1又は2以上の介在物質を含ませたものである。これによって、目的物質等を直接担体に保持することができない物質でも、担体に保持することができるので、多様な物質に適用することができる。

【0090】第六の発明は、前記微小物質に識別物質等の補助物質を含ませたものである。これによって、検査等の解析を容易にしたり、反応を促進したり遅らせたり、種々の処理が可能となる。

【0091】第七の発明は、前記遠隔作用体を磁性体で形成したものである。したがって、磁場によって、遠隔操作性に優れ、安価に、容易で、信頼性のある精密な制御を行うことが出来る。第八の発明は、前記遠隔作用体を荷電体又は当該遠隔作用体の周りにある懸濁系と異なる誘電率をもつ物質で形成されたものである。したがって、電場によって、遠隔操作性があり、容易で、信頼性のある精密な制御を行うことができる。また、種々の遠隔作用体と組み合わせることによって、多様で容易な制御が可能である。

【0092】第九の発明は、前記遠隔作用体を走光性又は走磁性等の走性をもつ微生物を用いたものである。これによって、加工の必要のある物質を用いることなく、容易に利用することができ、しかも、複雑な運動をさせることができる。

【0093】第十の発明は、前記遠隔作用体として温度又は圧力に応じて体積が変化する体積変動粒子を用いたものである。例えば、懸濁系全体の温度を高めることに

よって、熱膨張率の高い物質の膨張又は収縮によって上下方向に移動させたり、懸濁系全体の圧力を高めることによって、容易に且つ安価に上下方向に移動させることができる。

【0094】第十一の発明は、前記遠隔作用体を透明物質又は不透明物質で形成したものである。これによって、担体毎に捕獲（レーザトリップ）したり、それを移動したり、又、不透明物質にレーザ光を照射したり、照射しなかったりすることによって、熱を与えて膨張又は収縮させて、担体毎に上方向又は下方向に移動させたりすることができる。

【0095】第十二の発明は、前記遠隔作用体として磁性体粒子を用い、前記担体としてセルロースを用いたものである。本発明によって、優れた遠隔操作性と、優れた捕獲性とを兼ね備えた微小物質保持担体を提供することができるので、効率良くかつ迅速な検査を安価に且つ信頼性良く行うことができる。

【0096】第十四の発明、又は、第二十四の発明は、前記懸濁系において、担体は穴を多数もつ滅菌されたセルロース・キャリアであり、遠隔作用体は滅菌された磁性体粒子であり、微小物質は検査の目的となる細菌及び識別物質である滅菌した還元性酵素であり、前記液体は滅菌された液体培地である。本発明によれば、遠隔操作性及び捕獲性の双方を満足するとともに、化学的に安定で、生物等の検査用等の目的物質に影響のない、信頼性があり、目的物質等に応じて、多様な選択を可能にした。

【0097】さらに、医療品等の有用物質（抗生物質等）を汚染することなく目的場所に移動運搬することができる。また、有用物質の検定解析、遺伝子物質（DNA等）の抽出解析、免疫物質（抗体）等の検出解析の簡易迅速処理に有効に利用でき、臨床検査等の自動化に寄与することができる。且つ、担体に吸着できる物質や細胞を磁場配向によって回収し、その濃縮ができる。

【0098】第十五の発明又は第二十五の発明は、前記懸濁系において、担体はセルロース・キャリア中に間隙又は穴を多数もつものであり、前記遠隔作用体は常磁性微粒子であり、微小物質は抗生物質若しくは抗ガン物質である。本発明によれば、上記発明で奏する効果の他に、化学的に安定で、生物等の検査用等の目的物質に影響のない、信頼性があり、目的物質等に応じて、多様な選択を可能にした、選択の可能性が高い。

【0099】さらに、医療品等の有用物質（抗生物質等）を汚染（コンタミ）することなく目的場所に移動運搬することができる。また、有用物質の検定解析、遺伝子物質（DNA等）の抽出解析、免疫物質（抗体）等の検出解析の簡易迅速処理に有効に利用でき、臨床検査等の自動化に寄与することができる。且つ、担体に吸着できる物質や細胞を磁場配向によって回収し、その濃縮ができる。

【0100】第十六の発明又は第二十六の発明は、濾過分離困難な微小物質に対し、濾過助剤として前記遠隔作用体及び担体を懸濁させたことによって、濾過助剤として濾過を容易に、且つ確実に行うことができる。担体を吸着濾過助剤として用い、磁場配向を利用して担体の密度を調節することによって、めづまり等を選び吸着濾過能力を向上することができる。さらに、多段化学反応を逐一反応容器間を移動して行わせる場合の安全で簡易自動移動ができる。

【0101】第十八の発明は、前記遠隔操作手段が、10 磁性体である遠隔作用体に対する磁場を発生する永久磁石又はソレノイド等の磁場源である。これによって、遠隔操作性が優れ、信頼性のある制御を行うことができる。第十九の発明は、前記遠隔操作手段が、荷電体若しくは誘電体である遠隔作用体に対しては電場を発生する交流若しくは直流電圧が印加される1又は2以上の電極、又は、体積変動粒子である遠隔作用体に対しては温度の調節可能な熱源若しくは圧力調節手段である。従って、安価に、且つ容易に遠隔作用体の移動制御を行うことができる。また、種々の遠隔作用体と組み合わせることによって、種々の制御が可能である。

【0102】第二十の発明は、前記遠隔操作手段が、走光性のある微生物、透明物質又は不透明物質である前記遠隔作用体に対しては、レーザー光、赤外線等の光量の調節可能な光源である。レーザー光等の光を透明物質に照射することによって、エネルギー密度の高い焦点近傍に前記担体を吸い寄せることができるとともに、レーザー光を移動させれば、当該担体を移動させることができる。即ち、多様な制御を容易に行うことができる。また、微生物を用いることによって、加工の必要のある物質を用い 30 なくても、容易に複雑な位置制御を行うことができる。

【0103】第二十一の発明は、複数種類の遠隔操作手段を設けたものである。これによって、使用する物質等\*

\*や、使用目的に応じて、複雑で多様な位置制御を行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】第一の実施の形態に係る微小物質保持担体の拡大略図

【図2】第一の実施の形態に係る微小物質操作装置の一部拡大略図

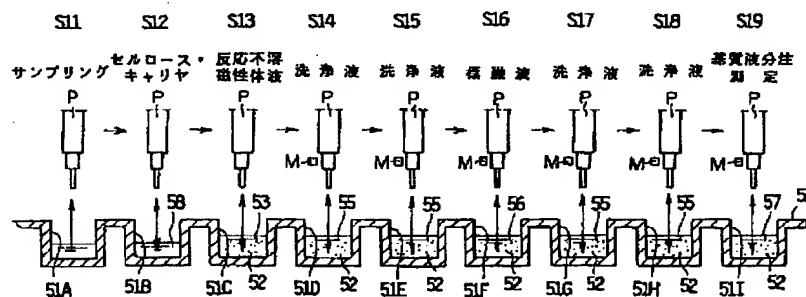
【図3】第一の実施の形態に係る流れ図

【図4】第二の実施の形態に係る流れ図

【符号の説明】

- 5, 10, 40…微小物質保持担体
- 1, 11…担体
- 2, 12…穴、間隙
- 3, 13…遠隔作用体
- 4, 14…微小物質
- 21…ウェル・プレート（容器）
- 22…貯溜部
- 23…液通路
- 24…永久磁石（磁場源）
- 25…先端部
- 30…培地（液体）
- 31…C. C.（担体）
- 32…穴
- 33…磁性体粒子（遠隔作用体）
- 34…細菌（微小物質）
- 35…T. T. C.（識別物質）
- 51…液収納部（検体反応容器）
- 52…磁性体保持担体（微小物質保持担体）
- 53…反応不溶磁性体液
- 55…洗浄液
- 56…標識液
- 57…基質液
- P…ピペットチップ

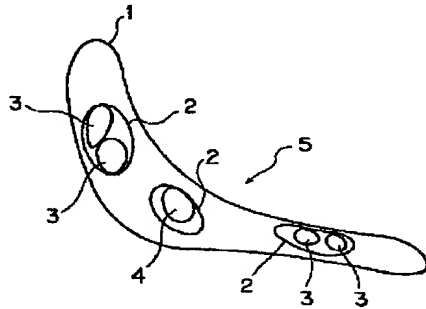
【図4】



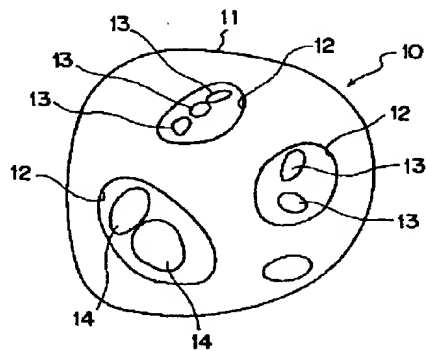


【図1】

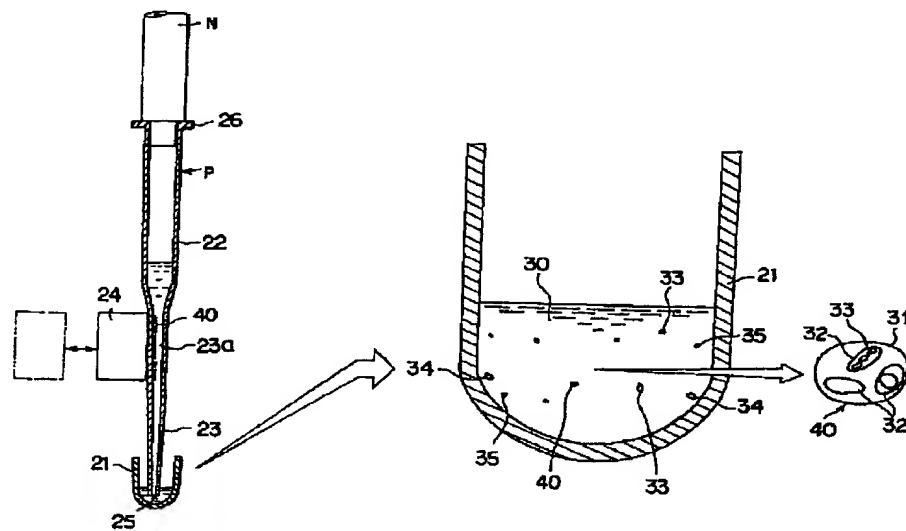
(a)



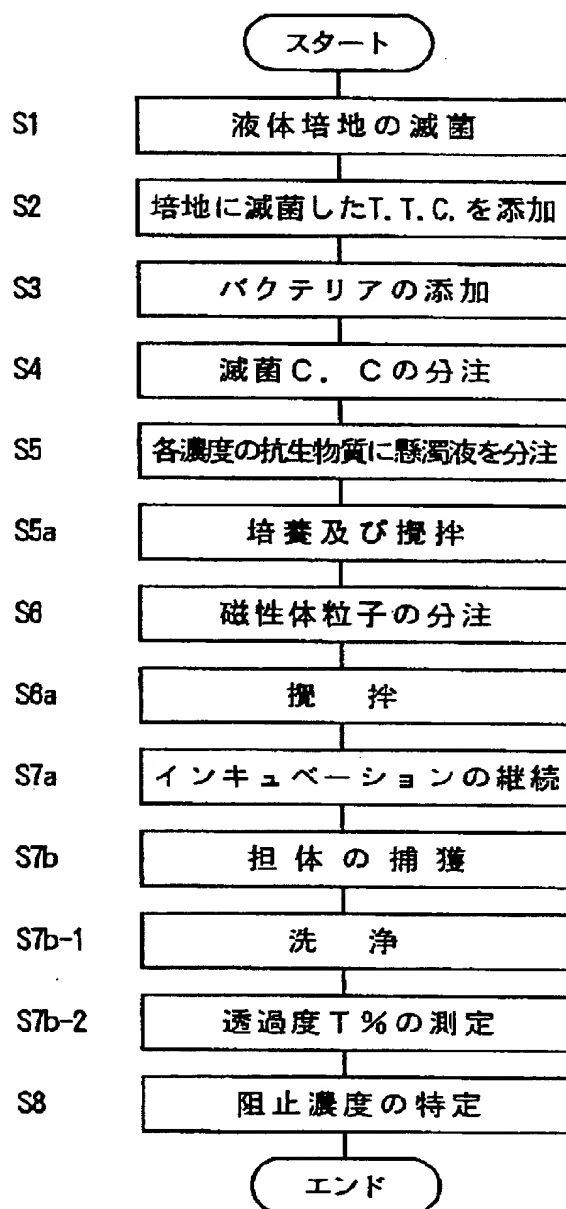
(b)



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

G 0 1 N 33/551

33/553

識別記号

片内整理番号

F I

G 0 1 N 33/551

33/553

技術表示箇所